

## ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА У МАТЕРЕЙ НА ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА ГЕПАТОЦИТОВ ПЛОДОВ

И.В. Сорокина<sup>1</sup>, Е.С. Проценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский государственный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Изучены морфологические особенности апоптоза гепатоцитов плодов от матерей с сахарным диабетом (СД) I типа по материалам перинатального центра г. Харькова и детского патологоанатомического отделения г. Сумы. Установлено, что степень выраженности апоптоза гепатоцитов плодов зависит от тяжести СД I типа у матери. Апоптотный индекс достоверно выше в печени плодов при СД I типа у матери по сравнению с плодами от здоровых матерей. Найдена тесная отрицательная корреляционная связь между степенью выраженности апоптоза и потерей гликогена в цитоплазме гепатоцитов. Основная задача эндокринологов и акушеров должна сводиться к обеспечению стабильной компенсации углеводного обмена на всех этапах развития плода – от зачатия до рождения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет I типа, плод, апоптоз, гепатоцит

Сахарный диабет (СД) – хроническое экстрагенитальное заболевание, представляющее угрозу возникновения нежелательных последствий во время беременности как для матери, так и для будущего ребенка. Нарушения углеводного обмена, встречающиеся во время беременности, делят на две большие группы: предгестационный сахарный диабет (ПГСД) и гестационный сахарный диабет (ГСД). СД I типа входит в первую группу.

Перинатальная смертность при беременности, осложненной СД I типа, остается крайне высокой и составляет от 3 до 15% [4]. При СД I типа возрастает опасность возникновения спонтанных аборт, врожденных пороков развития у плода, диабетического кетоацидоза, тяжелых гипогликемий, диабетической фетопатии и других нарушений со стороны плода [7, 8].

В современной литературе широко отражены вопросы этиологии и патогенеза СД I у беременных, представлена информация о влиянии СД I на будущее потомство и возможный процент перинатальных потерь [1, 3, 12]. Доказана необходимость профилактики и своевременного лечения возможных осложнений у новорожденного от матери с СД I [9, 11].

Представляет интерес изучение влияний СД I типа на особенности апоптоза гепатоцитов плодов, что позволит установить ранние морфологические критерии вовлечения в патологический процесс ткани печени новорожденных и своевременно начать патогенетически обоснованную терапию.

Цель настоящего исследования – изучить особенности апоптоза гепатоцитов плодов от

матерей с СД I типа в зависимости от степени тяжести заболевания.

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры патологической анатомии Харьковского государственного медицинского университета «Влияние патологии матери на патологическое состояние отдельных систем плода и новорожденного» и в соответствии с национальной программой Украины «Улучшение положения женщин, охрана материнства и детства» (государственный регистрационный № 0195 ИО 2062).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на препаратах печени 24 интранатально погибших доношенных плодов от матерей с СД I типа различной степени тяжести. Группа контроля – интранатально погибшие плоды (десять) соответствующего срока гестации от здоровых матерей. Смерть плодов группы контроля наступила вследствие острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения или родовой травмы. Вскрытие плодов и новорожденных проводилось в перинатальном центре г. Харькова и патологоанатомическом отделении г. Сумы.

Морфологическое исследование печени проводилось на парафиновых срезах толщиной 0,5 мкм при окраске гематоксилином-эозином и ШИК-реакции (контроль с амилазой). Иммуногистохимическое исследование проводилось непрямым методом Кунса в модификации Brosman (1979) с МКА CD95 (Novocastra Laboratories Ltd. UK).

Количественная оценка степени выраженности апоптоза осуществлялась по

оптической плотности ШИК-позитивного вещества в цитоплазме гепатоцитов путем подсчета светящихся клеток в поле зрения  $\times 400$ , плотности гепатоцитов в серийных срезах, окрашенных гематоксилином-эозином при вышеуказанном увеличении микроскопа с последующим вычислением апоптозного индекса (%). Апоптозный индекс высчитывался по формуле:

$$AI = \frac{\sum CD95 \cdot 100}{\sum G},$$

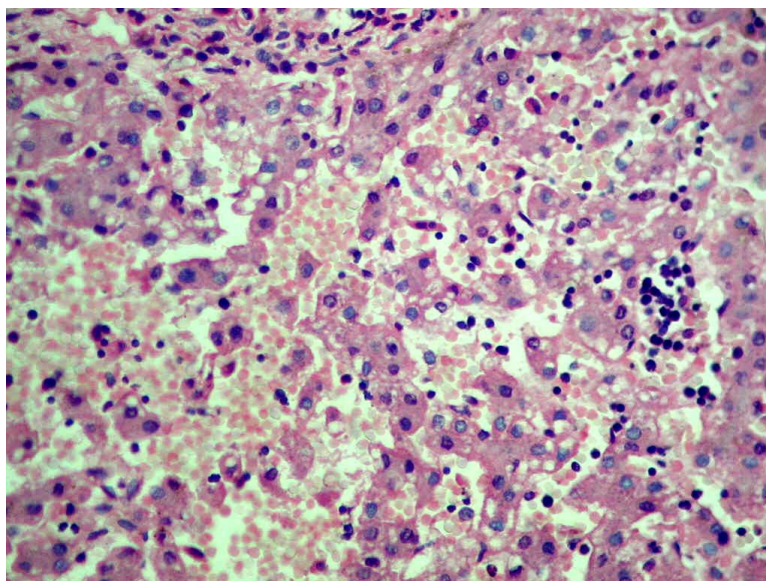
где  $\sum CD95$  – среднее количество светящихся клеток после обработки препаратом МКА CD95 в поле зрения  $\times 400$ ;  $\sum G$  – среднее количество гепатоцитов в поле зрения  $\times 400$  при окраске гематоксилином – эозином.

Данные обработаны методом вариационной статистики с применением двухфазного корреляционного анализа.

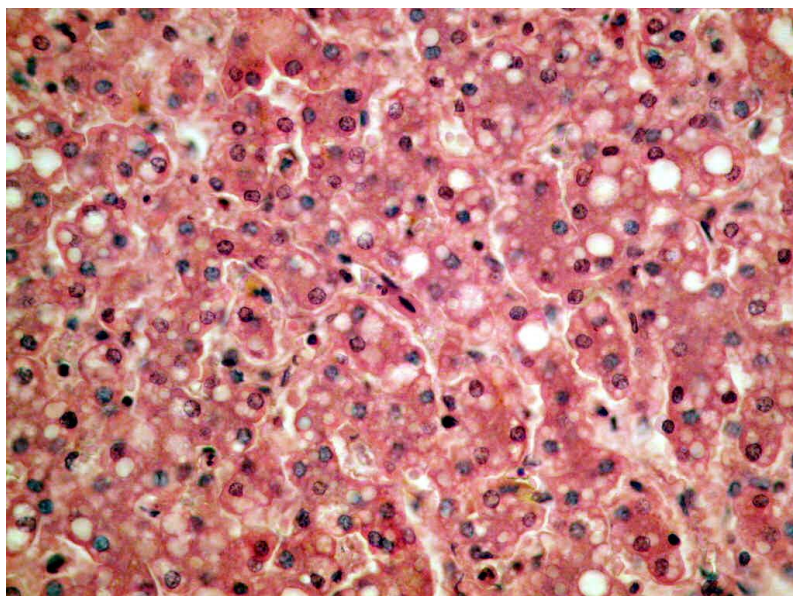
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В печени плодов от матерей с СД I типа легкой степени тяжести существенных морфологических особенностей по сравнению с группой контроля не выявлено. При среднетяжелом и особенно тяжелом СД матери в печени плодов обнаружены следующие морфологические изменения: дискомплексация балочного строения, выраженное полнокровие центральных вен долек и межбалочного пространства, лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов (рис. 1.).

По мере продвижения к зоне перипортальных трактов обнаруживаются гепатоциты, в цитоплазме которых локализовались мелкокапельные жировые включения в виде оптических пустот при окраске гематоксилином-эозином (рис. 2.).



**Рис. 1.** Дискомплексация балочного строения, лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов в печени плода от матери с СД I типа тяжелой степени (окраска гематоксилином-эозином,  $1 \times 400$ ).



**Рис. 2.** Жировая дистрофия гепатоцитов плода от матери с СД I типа тяжелой степени (окраска гематоксилином-эозином, 1 x 400).

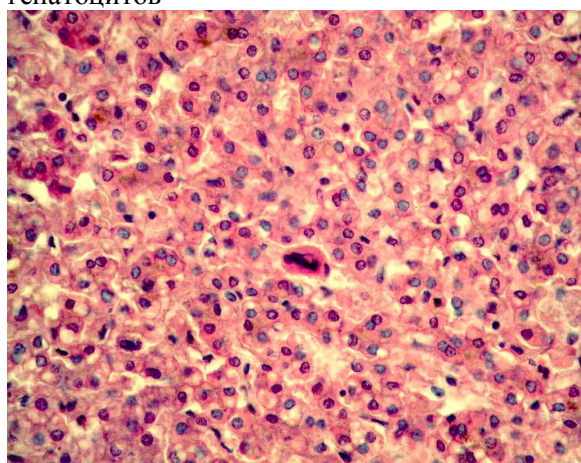
ШИК-реакция позволила констатировать некоторое обеднение гликогеном гепатоцитов плодов от матерей с СД I типа (по сравнению с группой контроля). Вышеуказанное отмечалось как при средних, так и при тяжелых формах СД матери. По данным [1] это может быть обусловлено фетальной гипергликемией и гиперинсулинемией, что приводит к снижению гликогенсинтетической функции печени, которая морфологически проявляется обеднением гепатоцитов гликогеном.

Во всех наблюдениях, принадлежавших к основной группе исследований, вне зависимости от степени тяжести СД у матери, в печени плодов усилен апоптоз гепатоцитов

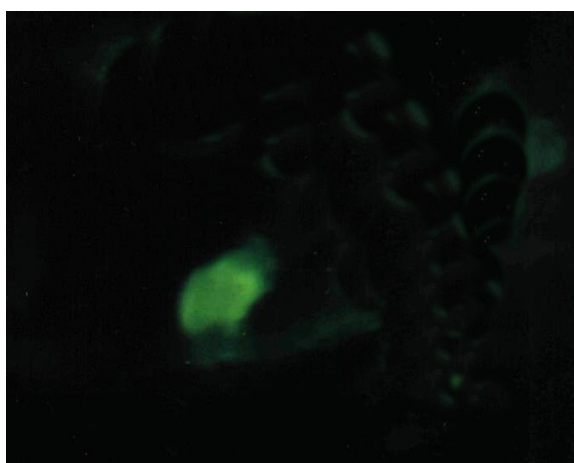
(рис. 3.).

При количественной оценке степени выраженности апоптозного индекса установлено: в группе контроля  $0,05 \pm 0,03\%$ ; в группе плодов от матерей с СД апоптозный индекс оказался достоверно выше и в среднем составил  $0,44 \pm 0,33\%$  ( $p < 0,05$ ).

При этом его амплитуда составила  $0,15-0,89\%$  в зависимости от степени тяжести СД у матери и степени обеднения гепатоцитов гликогеном. Корреляционный анализ выявил тесную отрицательную корреляционную зависимость между степенью выраженности апоптоза и степенью потери гликогена в цитоплазме гепатоцитов ( $r = -0,78$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 4.).



**А**



**Б**

**Рис. 3.** Гепатоцит с явлениями апоптоза в печени плода от матери с СД средней тяжести (А – окраска гематоксилином-эозином, x 400; Б – непрямой метод Кунса с МКА CD95, x 600).

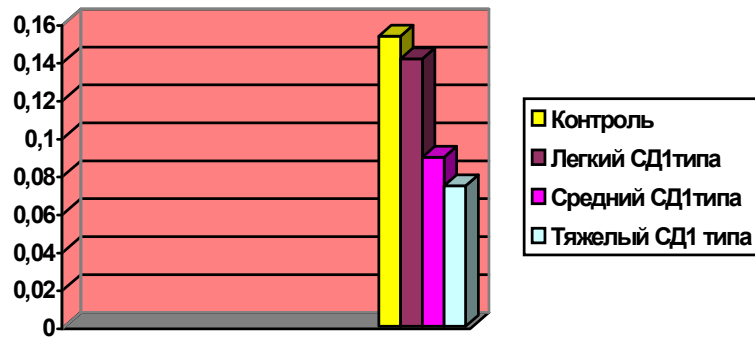


Рис. 4. Оптична щільність ШИК-позитивного речовини в цитоплазмі гепатоцитів плодів від матерів з СД 1 типу.

Как известно, апоптоз усиливается при многих патологических процессах [2, 5, 6]. Этому фундаментальному биологическому явлению, которое определяет наряду с митозом, пролиферацию, рост и дифференцировку всех тканей организма, в настоящее время придается большое значение. Показано, что апоптоз (генетически запрограммированная смерть клетки) является следствием действия на клетки различных эндогенных и экзогенных факторов под контролем генетических и нейро-иммунно-гормональных механизмов [5]. При относительной или абсолютной недостаточности синтеза инсулина нарушается утилизация глюкозы, усиливается дефосфорилирование и переход глюкозы в жиры, что резко снижает продукцию гликогена гепатоцитами [7, 10]. По-видимому, снижение продукции гликогена гепатоцитами способствует

апоптозу.

## ВЫВОДЫ

1. СД матери 1 типа неблагоприятно отражается на морфологическом состоянии печени плода, вызывая развитие дистрофических и некробиотических процессов в паренхиматозном компоненте печени.
2. Вне зависимости от тяжести СД матери апоптоз в гепатоцитах плода усиливается. Степень выраженности апоптоза гепатоцитов находится в прямой зависимости от степени выраженности дефицита гликогена в цитоплазме гепатоцитов.

Перспективным является изучение морфологических особенностей печени от матерей с гестозами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арбатская Н.Ю., Демидова И.Ю. // Consilium medicum. - 2003. - Т. 5. - № 9.
2. Бобков В.М. // Проблемы эндокринологии. - 1991. - № 5. - С.16-19.
3. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери. -М.: - 1997. - С. 75-78.
4. Иваников И.О., Сюткин В.Е., Говорун В.М. Общая гепатология. -М.: - 2002. - 111 с.
5. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). -М.: Медицина. - 2001. - 189 с.
6. Серов В.В., Пальцева М.А. Патогистологическая анатомия. -М.: - 1998. - С. 493-494.
7. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. -М.: Медицина. - 2001. - 288 с.
8. Brosman M. // Cs. patol. - 1979. - Vol. 15.- № 4. - P. 215-220.
9. Cowett R., Oh W., Schwartz J. J. // Clin. Invest. - 1983. - № 71. - P. 467-73.
10. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus, 1998.
11. Reece E.A., Hobbins J.S. // Obstet. Gynecol. Surv. - 1986. - № 41. - С. 325-35.
12. Verhaeghe J, Van Bree R., Van Herck E., et. al. // Am. J. Obstet. Gynecol., - 1993. - №169. - С. 89-97.

## ВПЛИВ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ У МАТЕРІЙ НА ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОЗУ ГЕПАТОЦИТІВ ПЛОДІВ

*І.В. Сорокіна<sup>1</sup>, О.С. Проценко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський державний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

## РЕЗЮМЕ

У статті вивчені морфологічні особливості апоптозу гепатоцитів плодів від матерів з цукровим діабетом (ЦД) І типу за матеріалами перинатального центру м. Харкова і дитячого патологоанатомічного відділення м. Суми. У результаті проведеного дослідження встановлено, що



ступінь вираженості апоптозу гепатоцитів печінки плодів залежить від тяжкості ЦД І типу у матері. Апоптозний індекс достовірно вище в печінці плодів при ЦД І типу у матері в порівнянні з плодами від здорових матерів. Встановлений тісний негативний кореляційний зв'язок між ступенем вираженості апоптозу і втратою глікогену в цитоплазмі гепатоцитів. Отже, основне завдання ендокринологів і акушерів повинно зводитись до забезпечення стабільної компенсації вуглеводного обміну на всіх етапах розвитку плоду – від зачаття до народження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет І типу, плід, апоптоз, гепатоцит

## INFLUENCE OF MOTHER'S DIABETES TYPE I ON PARTICULARITIES OF HEPATOCYTES APOPTOSIS IN FETUSES

*I.V. Sorokina<sup>1</sup>, E.S. Protsenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kharkiv State Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

Morphological particularities of hepatocytes apoptosis in fetuses from mothers with diabetes type I were investigated on the basis of data of Kharkiv perinatal center and Sumy children pathologoanatomic department. As a result of performed study it was discovered that grade of fetal liver apoptosis depends on severity of mother's diabetes I. Apoptosis index is reliably higher in liver of fetuses from mothers with I type diabetes comparing to fetuses from healthy mothers. Strong negative correlation has been established between grade of apoptosis and glycogen loss in hepatocytes' cytoplasm. Therefore main task for endocrinologists and obstetricians must be the supply of stable compensation of carbohydrates exchange on all fetal development stages – from conception to birth.

**KEY WORDS:** diabetes type I, fetus, apoptosis, hepatocyte